Aus der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten
in Braunschweig
Direktor: Prof. Dr. J. Oehme

ZUR MILZEXSTIRPATION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG IMMUNOLOGISCHER GESICHTSPUNKTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

TOM W. SUPRADJA (THAY-GWAN KWEE)
aus Surabaya

Marburg/Lahn 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten
in Braunschweig
Direktor: Prof. Dr. J. Oehme

ZUR MILZEXSTIRPATION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG IMMUNOLOGISCHER GESICHTSPUNKTE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

TOM W. SUPRADJA (THAY-GWAN KWEE)
aus Surabaya

Marburg/Lahn 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 28. Mai 1979

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. J. Oehme
Correferent: Prof. Dr. C. Eschenbach

Inhaltsangabe

Seite

A: Einleitung 1

B: Eigene Untersuchungen 4

I. Patienten

II. Methoden

1. Blutbild
2. Leberenzyme, Serumeisen und Eisenbindungskapazität
3. Antistreptolysin-Titer (AST)
4. Immunglobuline
5. Subpopulationen der Lymphozyten
   a) T-Lymphozyten
   b) B-Lymphozyten

C: Ergebnisse 9

I. Infektanamnesen

II. Blutbilder

III. Leberenzyme

IV. Serumeisen und Eisenbindungskapazität

V. Antistreptolysin-Titer (AST)

VI. Immunglobuline (IgA, IgG, IgM)

VII. T-Lymphozyten

VIII. B-Lymphozyten

Seite

D: Diskussion 16

1. Ergebnisse der Laboruntersuchungen

2. Vermehrte Infektionsgefährdung nach Splenektomie

E: Tabellen 23

F: Zusammenfassung 38

G: Abkürzungsverzeichnis 4o

H: Literaturverzeichnis 41

A: Einleitung

Schon im Altertum war bekannt, daß die Entfernung des Solitärorganes "Milz" mit dem Leben zu vereinbaren ist. GALEN (zit. n. 5) sprach vom "mysterii plenum organon". PARACELSUS (zit. n. 38) war der Meinung, daß die Hauptaufgabe der Milz sei, Krankheiten zu erzeugen und exstirpiert zu werden.

Solange die Funktion der Milz völlig unbekannt war, fand auch das weitere Schicksal splenektomierter Kinder kein besonderes Interesse, obwohl bereits 1919 MORRIS und BULLOCK (27) in Analogie zu Tierexperimenten auf das erhöhte Infektionsrisiko auch beim splenektomierten Menschen hingewiesen haben.

Erst nachdem 1952 KING und SHUMAKER (19) über 5 Kinder mit fulminanter Sepsis nach Splenektomie, die bei 2 Kindern tödlich endete, berichteten, und nachdem die zentrale Rolle der Milz innerhalb des Immunsystems schrittweise aufgeklärt wurde (4,11,12,35,37), fand der langfristige postoperative Verlauf von splenektomierten Kindern vermehrtes Interesse. Nachdem das gehäufte Auftreten von postoperativen septischen Erkrankungen nach Splenektomie zunächst noch umstritten war (Übersicht: ELLIS and SMITH sowie 14,15,17,22,25,32,33,36, 4o), haben inzwischen grosse Statistiken gezeigt, daß die postoperative Infektionsgefahr abhängig ist:

1. vom Alter des Patienten bei Splenektomie (13,35,39),

2. von der Grundkrankheit (4,33)

So kommt es bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum 5. Lebensjahr nach Splenektomie häufiger zu fulminanten lebensbedrohlichen Infektionen (16,32), sogenannte "overwhelming postsplenectomy infection" (OPSI) (3). Auch bei congenitalem Asplenie-Syndrom kommt es vermehrt zum Auftreten von OPSI. Dagegen ist das Infektionsrisiko bei Erwachsenen, die wegen eines Traumas splenektomiert werden mußten, wesentlich geringer einzuschätzen (3,31,35,39).

Auch die Grundkrankheit, die zur Splenektomie geführt hat, ist von grosser Bedeutung für das postoperative Infektionsrisiko (16,34,35).
Während Patienten mit Thalassaemia major mit bis zu 25 % lebensbedrohlichen Infektionen nach Splenektomie rechnen müssen, kommt es nach einer Splenektomie wegen eines Traumas nur bei 1 bis 2 % aller Patienten zu schweren postoperativen Infektionen. Patienten, die wegen Kugelzellanämie oder idiopathischer Thrombopenie (ITP) splenektomiert wurden, haben mit einer postoperativen Infektionshäufigkeit von 2 bis 5 % zu rechnen. Etwa die Hälfte dieser schweren, fulminanten Infektionen führt zum Tod (Übersichten: WALKER (39), SINGER (35), ERAKLIS et al. (12).

Die Ursachen der nach Splenektomie vermehrt auftretenden lebensbedrohlichen Infektionen sind auch heute noch nicht vollständig geklärt. So wird die verminderte Produktion von Opsoninen (11), die verminderte Phagozytose-Leistung, insbesondere kapseltragenden Bakterien gegenüber sowie die verminderte Antikörperproduktion, insbesondere der Klasse IgM als mögliche Ursache diskutiert (Übersichten: 2,4,11, 35). Auch die postoperativ erniedrigten Werte des für die

Phagozytose bedeutsamen Tetrapeptids Tuftsin scheint von Bedeutung zu sein (8).

Ziel dieser Arbeit ist es, durch Untersuchungen des postoperativen Immunstatus, Bestimmung der Immunglobuline und der Lymphozyten-Subpopulationen, der postoperativen Blutbildveränderungen sowie möglicher postoperativer Veränderungen der Leberenzyme, des Gesamt-Eiweißes, des Antistreptolysin-Titers (AST) und des für den Infektionsstoffwechsel wichtigen Serumeisens die vermehrte Infektionsgefahr der splenektomierten Patienten besser erfassen zu können, um daraus ebentuelle therapeutische bzw. prophylaktische Konsequenzen ziehen zu können.

B: Eigene Untersuchungen

I. Patienten

Wir haben 23 splenektomierte Kinder im Alter von 2 bis 18 Jahren postoperativ nachuntersucht. Das Krankengut stammt aus den Jahren 1971 bis 1976. Es handelt sich bei 11 Kindern um einen Zustand nach Trauma (Milzruptur), 5 Kinder litten an einem Morbus Werlhof (idiopathische Thrombopenie, ITP), bei 2 Kindern bestand eine Kugelzellanämie, bei 2 Kindern eine Thalassaemia major. Bei 1 Kind war eine portale Hypertension und bei 1 weiteren Kind eine Stomatozytose (eine hereditäre Sonderform der korpuskulären haemolytischen Anämie) der Anlaß zur Milzentfernung. Bei 1 Kind wurde die Milz im Rahmen der Stadieneinteilung eines Morbus Hodgkins entfernt (vgl. Tab. 1). Von den 23 splenektomierten Kindern verloren wir keines.

Als Vergleich dienten 12 haematologisch gesunde Kinder und 7 weitere Kinder mit Bluterkrankungen (vgl. Tab. 2), bei denen vorerst keine absolute Indikation zur Splenektomie bestand. Dabei handelt es sich um jeweils 2 Kinder mit ITP und Thalassaemia major sowie um 3 Kinder mit Kugelzellanämie.

Bei allen 42 Kindern wurde eine genaue Anamnese der orä- und postoperativen Infektionen erhoben.

II. Methoden

1. Die Blutbildwerte (außer Thrombozyten) wurden mit dem coulter counter bestimmt.
Die Thrombozyten: EDTA-Blut wurde mit Plaxan$^{(R)}$-Lösung aufgezogen und die Thrombozyten direkt in der Neubauer-Kammer gezählt.

2. GOT, GPT, LDH, Fe, EBK wurden mit kommerziellen Reagenzien der Firma Boehringer, Mannheim, bestimmt.

3. AST

Alle Seren wurden mit dem ASL-Latex-Test (Fa. Behring, Marburg) vorgetestet. Positive Seren wurden mit dem Streptolysin-O-Test der Fa. Biologische Arbeitsgemeinschaft GmbH/Lich austitriert, ein Titer über 250 wurde als pathologisch betrachtet.

4. Die Immunglobuline wurden nach der Methode der Immundiffusion nach MANCINI mit kommerziellen Platten der Firma Behring untersucht.

5. Die Subpopulationen der Lymphozyten wurden wie folgt bestimmt:

a) T-Lymphozyten

Zur Bestimmung der T-Zellen wurde die von LANGE (21) ausgearbeitete Modifikation des E-Rosetten-Testes (JONDAL et al., 18) verwendet.

Die Blutentnahmen wurden jeweils morgens um 8.oo Uhr durchgeführt.

Herstellung der Lymphozyten-Suspension

1o ml Venenblut wurden durch o,3 ml Thrombo-Vetren(R) (= 6oo I.E. Heparin-Natrium, Fa. Promonta) ungerinnbar gemacht.
4 ml Venenblut wurden in einem Reagenzglas auf 5 ml Lymphoprep(R) (Fa. Nyegaad) geschichtet: Beide Medien hatten Zimmertemperatur. Bei 16oo UPM (= 35o g) wurde nun das Röhrchen 3o min zentrifugiert, anschliessend die Serumschicht abpipettiert und verworfen, der darunter befindliche Lymphozytenring wurde sorgfältig abpipettiert ohne Mitnahme des Trennmediums und in 5 ml Medium 199 (Fa. Flow-Laboratories, Bonn) zweimal 1o min bei 46o g gewaschen. Nun wurde das Medium abgegossen, und zurück blieb eine Lymphozyten-Suspension, die zu ca. 95 % aus Lymphozyten und 4 - 9 % Granulozyten- und Monozytenkontamination bestand. Durch erneutes Verdünnen mit Medium 199 wurde nun die Aufschwemmung auf 4.ooo Lymphozyten/mm^3 (4 x $1o^6$/ml = 4 x $1o^3$/mm^3) eingestellt. Bei dem Kind mit Stomatozytose gelang die Lymphozytenisolierung mit dieser Methode nicht (vgl. Tab. 12, Nr. 21 *).

Präparation der Schaferythrozyten

1 ml Hammelblut (Fa- Behring) wurde 3 x mit jeweils 5 ml Medium 199 gewaschen (Zentrifugation jeweils bei 3.ooo UPM = 12oo g). Diese 3 x gewaschene Aufschwemmung von Schaferythrozyten wurde schließlich 3o min mit o,1 ml Neuraminidase (Fa. Behring) bei 37° C inkubiert, dann zentrifugiert und 3 x mit jeweils 5 ml Medium 199 gewaschen. Nach Abpipettieren wurden die Schaferythrozyten nochmals mit 5 ml Medium zur Suspension aufbereitet.

Herstellung und Zählung der E-Rosetten

Zu einem Tropfen der vorbereiteten Hammelerythrozyten gaben wir nun 5 ml Medium 199, so daß eine o,5 %ige Erythrozytenaufschwemmung (5o.ooo/mm^3 = 5 x $1o^4$/mm^3 = 5o x $1o^6$ Erythrozyten/ml) entstand und entnahmen dieser o,2 ml, die wir zu ebenfalls o,2 ml der auf 4.ooo Lymphozyten/mm^3 eingestellten Lymphozyten-Suspension gaben, gründlich mittels mehrmaligen Pipettierens durchmischten und 5 min bei 37° C inkubierten. Anschliessend wurde das Gemisch aus humanen Lymphozyten und Hammel-

erythrozyten 5 min bei 1.1oo UPM (3 22o g) bei Raumtemperatur zentrifugiert und danach eine Stunde in Eiswasser inkubiert.

In der Zwischenzeit wurden Objektträger auf Eis gekühlt und auf ihre Oberflächen kleine Kreise aus Vaseline gezeichnet.

Nach Beendigung der Inkubation und Abgießen des Überstandes wurde ein Tropfen des Sediments auf einen der gekühlten Objektträger in den Vaselinekreis gebracht und befand sich nach Auflegen eines Deckgläschens in einer kleinen Kammer. Unter dem Lichtmikroskop (Ölimersionslinse) zählten wir nun an 4 - 5 verschiedenen Stellen des Präparates je 1oo Lymphozyten aus und ermittelten den jeweiligen Prozentsatz rosettenbildender Zellen. Dabei wurde eine Rosette erst als positiv bewertet, wenn mindestens 3 Hammelerythrozyten an einem Lymphozyten hafteten. Aus diesen 4oo - 5oo Auszählungen nahmen wir das arithmetische Mittel, und mit Hilfe dieses Wertes sowie des gleichzeitig aus derselben Blutprobe des Patienten differenzierten Blutbildes ließ sich die Anzahl rosettenbildender Lymphozyten/mm^3 errechnen.

b) B-Lymphozyten

Zur Bestimmung der B-Lymphozyten wurden die Immunglobulinrezeptoren auf der Oberfläche der B-Lymphozyten mit einer Modifikation der von PAPAMICHAEL (29) angegebenen Immunfluoreszenz-Technik sichtbar gemacht.

Herstellung der Lymphozyten-Suspension
Die Lymphozyten-Suspension wurde wie beim Rosettentest hergestellt.

Fluoreszenz-Test
Die Lymphozyten wurden mit Medium 199 auf eine Konzentration von 1o x $1o^6$/ml eingestellt; zur Markierung der phagozytierenden Monozyten wurde 1 ml dieser Lymphozyten-Suspension mit einem Tropfen einer 5 %igen Latex-Suspension (DOW-Diagnostik, mittlerer Durchmesser 1,1 µ) versetzt und für 45 min bei 37° C inkubiert. Phagozytierende Zellen können so lichtmikroskopisch einfach erkannt werden. o,2 ml dieser Lymphozyten-Suspension wurde 2 x mit jeweils 5 ml Medium gewaschen (1.1oo UPM =

22o g) und das Sediment in o,2 ml Medium 199 resuspensiert. Anschliessend wurden die Zellen auf Eis gestellt und unter einem Leitz-Fluoreszenz-Mikroskop, welches mit einem Ploem-Illuminator und einer Quecksilberlampe ausgestattet ist, ausgezählt.
Es wurden jeweils 2oo Zellen im Hellfeld und unter fluoreszenzoptischen Bedingungen ausgezählt und der Prozentsatz an fluoreszierenden Zellen bestimmt. Nur Zellen mit ringförmiger oder punktförmiger Oberflächenanfärbung wurden als positiv gewertet, uniform-fluoreszierende Zellen (tote Zellen) wurden nicht verwertet.

(Die hier beschriebene Methode zur Darstellung der B-Lymphozyten ist zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit wieder verlassen und durch eine fluoreszenzoptische Darstellung der Oberflächenimmunglobuline durch F (ab)-Fragmente ersetzt worden; aus Gründen der Vergleichbarkeit der Ergebnisse haben wir jedoch die ursprüngliche Methode für alle Kinder in dieser Arbeit beibehalten).

Ergebnisse

I Infektanamnese

9 der 23 splenektomierten Kinder waren postoperativ vermehrt infektanfällig (vgl. Tab. 1). Darunter waren sowohl Kinder betroffen, die wegen einer Milzruptur splenektomiert werden mußten, wie auch Kinder, bei denen die Milz aufgrund einer haematologischen Erkrankung entfernt wurde (vgl. Tab. 1). Auch das Kind mit Morbus Hodgkin litt postoperativ vermehrt an Infektionen; bei diesem Kind war jedoch postoperativ auch eine Bestrahlung der Lymphknoten oberhalb des Zwerchfelles sowie eine zytostatische Behandlung entsprechend dem COPP-Schema vorgenommen worden.

Bei einem Kind trat postoperativ eine lebensbedrohliche Sepsis auf (vgl. Tab. 1, Nr. 15).

Kasuistik
F.B., geb. am 21.9.1966 wurde im Alter von 5 Jahren wegen einer 5 Monate zuvor diagnostizierten idiopathischen Thrombopenie splenektomiert, nachdem eine zuvor über 3 Monate durchgeführte Corticosteroid-Behandlung zwar zu erheblichen Nebenwirkungen, aber zu keiner anhaltenden Anhebung der Thrombozytenwerte geführt hatte. Der postoperative Verlauf war komplikationslos; die Thrombozyten-Werte lagen jetzt stets im Normbereich. 18 Monate nach der Splenektomie kam es plötzlich zu hohem Fieber, Erbrechen und raschem Kreislaufschock. Blut- und Liquor-Kultur ergaben Wachstum von Haemophilus influenzae. Unter sofortiger hochdosierter gezielter antibiotischer Behandlung kam es zu einer komplikationslosen Ausheilung. Weitere lebensbedrohliche Infektionen traten bei diesem Kind nicht mehr auf. 5 Jahre nach dieser schweren

Influenza-Meningitis ist das Kind normal entwickelt, besucht die Realschule und klagt nicht über gehäufte Infektanfälligkeit. Auffällig ist, daß das IgM zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (5 Jahre nach dem Auftreten der Meningitis, 6 1/2 Jahre nach der Splenektomie) mit 31 mg/dl noch deutlich unter der Altersnorm liegt (vgl. Tab. 9, Nr. 15). Leider liegen keine Vergleichswerte des IgM vor der Splenektomie oder zum Zeitpunkt der Meningitis vor. Während das IgA zum Zeitpunkt der Untersuchung im Normbereich liegt, ist das IgG (kompensatorisch?) deutlich erhöht (vgl. Tab. 9). Die absolute und relative Anzahl von T- und B-Lymphozyten im peripheren Blut liegt zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung jeweils im Normbereich (vgl. Tab. 12).

Auch unter den Kontrollpersonen klagten 4 der 7 Kinder mit Splenomegalie, die nicht splenektomiert wurden, über gehäufte Infekte; eine lebensbedrohliche Infektion trat bei ihnen jedoch nicht auf (vgl. Tab. 2).

II Blutbild

Hb, Hk sowie Leukozyten (vgl. Tab. 5 u. 6) lagen bei beiden Patientengruppen im Normbereich. Wie erwartet, fanden wir bei 8 der 23 splenektomierten Kinder postoperativ eine Thrombozytose mit Thrombozytenwerten über 4oo.ooo/ml (vgl. Tab. 5 u. 6), während 2 der 7 Kinder mit Splenomegalie eine Thrombozytopenie unter 1oo.ooo/ml aufwiesen. Jollykörperchen waren bei Splenektomierten stets nachweisbar.

III Leberenzyme

Die Transaminasen SGOT und SGPT sind erwartungsgemäss

bei den beiden Kindern mit Thalassaemia major (C.S. und G.B.) erhöht (vgl. Tab. 3), bei allen übrigen Kindern im Normbereich. Die Lactat-Dehydrogenase-Werte lagen bei allen Kindern im Bereich der Norm (vgl. Tab. 3). 1 nicht splenektomiertes Kind mit Thalassaemia major zeigte ebenfalls erhöhte Transaminasen (vgl. Tab. 4, Nr. 4).

IV Serumeisen- und Eisenbindungskapazität (EBK)

Serumeisen und EBK lagen bei allen 23 splenektomierten Kindern und bei den 7 nicht splenektomierten Kindern im Normbereich (vgl. Tab. 7 und 8).

V Antistreptolysin-Titer (AST)

Der AST lag bei 14 Patienten im Normbereich, 8 der 23 splenektomierten Kinder hatten einen erhöhten AST, maximal bis 900 Einheiten (vgl. Tab. 3). Bei den haematologischen Erkrankungen mit Splenomegalie (nicht splenektomiert) hatte nur 1 von 7 Kindern einen erhöhten AST von 1200 E (vgl. Tab. 4).

VI Immunglobuline

IgA

Bei 8 der 23 splenektomierten Kinder konnten wir postoperativ einen erniedrigten IgA-Spiegel feststellen (vgl. Tab. 9). Diese IgA-Verminderung war unabhängig von der Grundkrankheit:

5 der 11 wegen eines Traumas splenektomierten Kinder sowie 3 der 11 wegen einer haematologischen Grundkrankheit splenektomierten Kinder hatten einen erniedrigten IgA-Spiegel. Bei dem Kind mit dem Morbus Hodgkin zeigte sich postoperativ ein normaler IgA-Wert. Auch 3 der 7 Kinder mit Splenomegalie wiesen einen erniedrigten IgA-Wert auf (vgl. Tab. 1o).

IgG

Postoperativ fand sich nur bei dem Kind G.K. (vgl. Tab. 9, Nr. 2) ein leicht verminderter IgG-Wert von 75o mg/dl. Bei diesem Kind waren auch die übrigen Immunglobuline IgA und IgM erniedrigt (vgl. Tab. 9). In der Gruppe der Kinder mit Splenomegalie fand sich nur bei 1 Kind ein geringgradig erniedrigter IgG-Wert (vgl. Tab. 1o, Nr. 6).

IgM

9 der 23 splenektomierten Kinder wiesen einen erniedrigten IgM-Wert auf (vgl. Tab. 9); auch diese IgM-Verminderung war unabhängig von der Grundkrankheit: 6 der 11 wegen Trauma splenektomierten Kinder wiesen einen erniedrigten IgM-Wert auf sowie 3 der 11 wegen einer haematologischen Grundkrankheit splenektomierten Kinder. Auch hier zeigte das Kind mit dem Morbus Hodgkin einen normalen IgM-Wert. Dagegen sahen wir nur bei 1 der 7 Kinder mit Splenomegalie, die nicht splenektomiert wurden, einen geringgradig reduzierten IgM-Wert (vgl. Tab. 1o, Nr. 5).

VII T-Lymphozyten

a) Haematologisch gesunde Kontrollen

Mittelwert und Standardabweichung des relativen Anteiles an T-Lymphozyten haematologisch gesunder Kontroll-Kinder liegen bei 57,3 ± 8,6 %;
Mittelwert und Standardabweichung der absoluten T-Lymphozytenzahl dieser Kontroll-Kinder liegen bei 1.989,8 ± 697,8 pro mm^3 (vgl. Tab. 11 und 11a).

b) T-Lymphozyten bei splenektomierten Kindern

Der Mittelwert der relativen T-Lymphozytenzahl der 23 splenektomierten Kinder liegt deutlich unter dem Mittelwert der haematologisch gesunden Kinder (5o,1 % ± 7,2 % gegenüber 57,3 ± 8,6 %; jedoch sind die absoluten T-Lymphozytenzahlen der splenektomierten Kinder im Mittel sogar etwas höher als bei den gesunden Kontrollen (2.o92 ± 814 pro mm^3 gegenüber 1.989 ± 697) (vgl. Tab. 11a und 12a). Eindeutig erniedrigte absolute T-Lymphozytenzahlen finden sich nur bei 2 der 23 splenektomierten Kinder (vgl. Tab. 12, Nr. 11 und Nr. 23); eines dieser Kinder (Nr. 11) wurde wegen eines Traumas splenektomiert.

Der Mittelwert der relativen T-Lymphozytenzahl liegt bei den 4 Kindern nach Splenektomie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen (vgl. Tab. 1, Nr. 17, 18,19,2o) mit 41,8 ± 3,2 % am niedrigsten (vgl. Tab. 12d); dieser Mittelwert ist auch bei den 5 Kindern, die

wegen eines Morbus Werlhof splenektomiert wurden (vgl. Tab. 1, Nr. 12 - 16) mit 5o ± 6,3 % noch deutlich erniedrigt (vgl. Tab. 12c); er liegt auch bei den 12 wegen eines Traumas splenektomierten Kindern mit 53,3 ± 7 % (vgl. Tab. 12b) noch deutlich unter dem Bereich der haematologisch geunden Kontrollen (vgl. Tab. 11a). Die absoluten T-Lymphozytenzahlen aller dieser Untergruppen liegen jedoch im Normbereich der gesunden Kontrollen.

c) T-Lymphozyten bei Kindern mit Splenomegalie infolge einer haematologisch Erkrankung (nicht splenektomiert)

Die relative T-Lymphozytenzahl bei 7 Kindern mit Splenomegalie infolge einer haematologischen Erkrankung liegt im Mittel bei 56,6 ± 7,5 %, die absolute T-Lymphozytenzahl derselben Patientengruppe liegt bei 1.395,1 ± 436,8 pro mm^3, somit deutlich unterhalb der Werte bei gesunden Kontrollen und bei splenektomierten Kindern (vgl. Tab. 13 und 13a).

VIII B-Lymphozyten

a) B-Lymphozyten bei haematologisch gesunden Kontroll-Personen

Die relative Zahl an B-Lymphozyten bei 12 haematologisch gesunden Kindern liegt bei 27,4 ± 3,2 %, die absolute Zahl derselben Gruppe liegt bei 941,7 ± 298,2 pro mm^3 (vgl. Tab. 11 und 11a).

b) B-Lymphozyten bei splenektomierten Kindern

Relative wie absolute B-Lymphozytenzahlen liegen im Mittel bei der Gesamtgruppe der 23 splenektomierten Kinder sämtlich im Normbereich (vgl. Tab. 12a), nur bei 4 Kindern findet sich eine geringgradige Verminderung der relativen B-Lymphozytenzahlen - 2 davon in der Gruppe, bei denen die Splenektomie wegen eines Traumas durchgeführt wurde (vgl. Tab. 12, Nr. 6 und 10) - sowie 2 in der Gruppe mit haematologischer Erkrankung (vgl. Tab. 12, Nr. 12 und 16). Auch bei den absoluten B-Lymphozytenzahlen der splenektomierten Kinder sehen wir keine ausgeprägten erniedrigten Werte nach Splenektomie.

c) B-Lymphozyten bei Kindern mit Splenomegalie infolge einer haematologischen Grundkrankheit

In dieser Gruppe findet sich nur 1 Kind mit einem erniedrigten relativen B-Lymphozytenanteil (vgl. Tab. 13, Nr. 3), die Mittelwerte der relativen und absoluten Anzahl an B-Lymphozyten dieser Gruppe liegen jedoch ebenfalls im Normbereich.

Diskussion

1) Diskussion der Laborergebnisse nach Splenektomie

Die bei 7 unserer 23 splenektomierten Kinder beobachtete Thrombozytose ist im Rahmen des Post-Splenektomie-Syndroms (23) bekannt. Zum Post-Splenektomie-Syndrom gehören weiterhin ein nur kurzfristiger Anstieg der Granulozyten sowie bleibende morphologische Veränderungen der Erythrozyten wie Jollykörperchen, vermehrte Siderozyten, Heinz'sche Innenkörper und Target-Zellen (23). Bei unseren Kindern, die bis zu 9 Jahre nach der Splenektomie untersucht wurden, war keine Erhöhung der Gesamtleukozyten mehr feststellbar.

Die übrigen von uns untersuchten Laborparameter ergaben keinen Hinweis für eine bleibende Leberschädigung oder eine Störung des Eisenstoffwechsels nach Splenektomie.

Der Antistreptolysin-Titer war bei keinem unserer Kinder erniedrigt: er lag bei 8 von 23 Kindern deutlich im pathologischen Bereich. Dies könnte als Ausdruck einer vermehrten Auseinandersetzung von splenektomierten Kindern mit Streptokokken gedeutet werden; allerdings fehlen in unserer retrospektiven Studie die Ausgangswerte des AST bei den einzelnen Kindern.

Bei Betrachtung des Immunstatus unserer 23 splenektomierten Kinder zeigt sich bei 8 Kindern ein IgA-Mangel sowie bei 9 Kindern ein IgM-Mangel (vgl. Tab. 9). Erhöhte Werte

der Immunglobuline A bzw. M sahen wir bei unseren Kindern nicht. Die beschriebene Immunglobulinerniedrigung ist unabhängig von der Grundkrankheit: Sie wurde bei Kindern gefunden, die wegen eines Traumas und bei Kindern, die wegen einer haematologischen Grundkrankheit splenektomiert wurden. Erniedrigte IgM-Werte nach Splenektomie sind in der Literatur mehrfach beschrieben: ANDERSEN et al. (2), CLARET et al. (7), MONDORF et al. (26), SCHUMACHER (37). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden SCHUMACHER (37) und WASI et al. (41) konstant erhöhte IgA-Spiegel nach Splenektomie, während ANDERSEN et al. (2) nur vorübergehend erhöhte IgA-Spiegel nach Splenektomie beobachteten.

Das IgG lag nur bei einem Kind im untersten Normbereich, bei 8 der 23 Kinder lag das IgG sogar deutlich oberhalb der Altersnorm.

Bei 11 der 23 splenektomierten Kinder fanden wir verminderte relative T-Lymphozytenzahlen, jedoch nur bei 2 Kindern in dieser Gruppe eine eindeutige Erniedrigung der absoluten T-Lymphozytenzahlen. Erniedrigte Werte wurden sowohl in der Gruppe gefunden, die wegen eines Traumas splenektomiert werden mußte, wie auch in der Gruppe, die wegen einer haematologischen Erkrankung splenektomiert wurde.

Nur bei 4 der 23 splenektomierten Kinder fand sich postoperativ eine geringgradige Verminderung der relativen B-Lymphozytenzahlen, auch hier unabhängig von der Grundkrankheit, wegen der die Splenektomie erfolgt war. Bei den absoluten B-Lymphozytenzahlen fand sich postoperativ keine Erniedrigung der B-Lymphozyten. Systematische Untersu-

chungen über Lymphozyten-Subpopulationen nach Splenektomie liegen bislang nur von ANDERSEN et al. (2) vor. Diese Autoren fanden bei 14 splenektomierten Patienten 1 Jahr nach der Splenektomie normale B- und T-Lymphozytenzahlen; die Lymphozytenfunktionen waren zu diesem Zeitpunkt ebenfalls normal.

2) Diskussion der vermehrten Infektionsgefährdung nach Splenektomie

9 unserer 23 splenektomierten Kinder gaben an, nach der Operation gehäuft an Infekten der oberen Luftwege zu leiden (vgl. Tab. 1), wovon 5 Kinder im Alter von 5 bis 6 Jahren splenektomiert wurden. Bei einem Kind, das im Alter von 5 Jahren wegen idiopathischer Thrombopenie splenektomiert wurde, trat eine schwere, lebensbedrohliche Influenza-Meningitis auf (vgl. Tab. 1, Nr. 15).

Eine vermehrte Infektanfälligkeit nach Splenektomie ist aus mehreren grossen Statistiken bekannt (z.B. ERAKLIS et al. (12), SINGER (35) und WALKER (39). Die Häufigkeit schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen ist abhängig vom Alter bei Splenektomie, wobei es allerdings keine obere Altersgrenze gibt, jenseits derer das Infektionsrisiko völlig zu vernachlässigen wäre (31). Die nach Splenektomie auftretenden lebensbedrohlichen Infektionen sind überwiegend durch kapseltragende Pneumokokken und Haemophilus influenzae bedingt. Auch eine überstandene Infektion mit einem bestimmten Pneumokokkenstamm führt nicht notwendigerweise zu Kreuzimmunität gegen alle übrigen Pneumokokken-

stämme, so daß bei einzelnen splenektomierten Kindern mehrere schwere, lebensbedrohliche Pneumokokken-Infektionen beschrieben wurden (24,36).

Es hat sich daher die Ansicht durchgesetzt, eine Splenektomie vor dem 5. Lebensjahr nur aus vitaler Indikation durchzuführen (4,2o). Weiterhin ist das postoperative Infektionsrisiko abhängig von der Grundkrankheit. So beträgt es bei Splenektomie wegen eines Traumas, wegen einer idiopathischen Thrombopenie oder wegen einer haemolytischen Anämie 1 bis 2 %, während es bei Splenektomie wegen einer Thalassaemia major mit bis zu 2o % angegeben wird (12,35). Noch höher liegt das postoperative Infektionsrisiko nach der heute stark propagierten diagnostischen Laparotomie mit Splenektomie bei Morbus Hodgkin (6), mitbedingt durch die Immun-Suppression infolge der Grundkrankheit und durch die postoperative Radio- und Polychemotherapie (1o). Systematische Untersuchungen über den Einfluß der Splenektomie auf den Immunstatus von Erwachsenen mit Morbus Hodgkin wurden von DIEHL und Mitarbeitern (9) gemacht. Sie fanden bei 22 Patienten mit Morbus Hodgkin keine einheitlichen Veränderungen des Immunstatus nach der Splenektomie. Bei Kindern wurden entsprechende Untersuchungen bislang nicht durchgeführt. Bei dem von uns untersuchten 14-jährigen Mädchen fand sich 1 Jahr nach Splenektomie ein normaler Immunstatus. Die infektionsimmunologischen Ursachen lebensbedrohlicher Infektionen nach Splenektomie sind noch nicht vollständig abgeklärt. Von Bedeutung ist zweifellos der von mehreren Autoren beschriebene postoperative IgM-

Mangel, der auch bei 8 unserer 23 Kinder festgestellt werden konnte. Opsonine der Immunglobulinklasse M spielen eine wichtige Rolle bei der Phagozytose von kapseltragenden Pneumokokken (2), so daß dadurch die "begünstigte" Infektion mit kapseltragenden Pneumokokken nach Splenektomie eine Erklärung findet. Weiterhin ist nach einer Splenektomie ein Abfall des für die Phagozytose wichtigen Tetrapeptids Tuftsin beschrieben worden (8); wieweit dies für die Infektanfälligkeit bedeutsam ist, ist noch nicht geklärt.

Als Schlußfolgerung unserer Ergebnisse und der Angaben aus der Literatur möchten wir folgende Leitsätze zur Frage der Splenektomie im Kindesalter aufstellen:

1.) Wie bereits erwähnt, sollte v o r dem 5. Lebensjahr eine Splenektomie nur bei vitaler Indikation durchgeführt werden, da bis zu diesem Zeitraum die Gefahr einer schweren, lebensbedrohlichen Infektion besonders gross ist.

2.) Bei Patienten mit Trauma sollte man versuchen, kleine Risse zu kleben. Bei haematologischen Erkrankungen muß die "Noxe" durch totale Splenektomie ausgeschaltet werden; bei Morbus Hodgkin ist eine Teilresektion wegen der Gefahr falschnegativer Ergebnisse nicht indiziert.

3.) Nach jeder Splenektomie sollten prophylaktisch Antibiotika gegeben werden, die vor allem gegen Pneumokokken wirksam sind. Die erforderliche Dauer dieser prophylaktischen Behandlung kann derzeit noch nicht angegeben werden.

4.) Es ist zu prüfen, ob das erhöhte Thrombose-Risiko infolge der Thrombozytose mit einer konsequenten postoperativen, niedrig dosierten Heparinprophylaxe, wie bei Erwachsenen, auch bei Kindern weitgehend ausgeschaltet werden kann.

5.) Die Suche nach neuen wirksamen Impfstoffen, insbesondere gegen Pneumokokken, muß intensiviert werden. Eine gute Schutzwirkung zeigen erste Ergebnisse mit einem neuen, polyvalenten Impfstoff (3o); seine Wirksamkeit bei der Prophylaxe von lebensbedrohlichen Infektionen nach Splenektomie ist jedoch noch nicht erwiesen.

6.) Zu prüfen ist, ob bei nachgewiesenem postoperativem IgM-Mangel durch zeitweilige Substitution von IgM das Auftreten von lebensbedrohlichen Infektionen verhindert werden kann.

7.) Die Rolle des Tetrapeptids Tuftsin bei der Post-Splenektomie-Sepsis muß weiter abgeklärt werden. Es ist zu prüfen, ob Tuftsin auch therapeutisch oder prophylaktisch nach Splenektomie eingesetzt werden kann.

8.) Jeder splenektomierte Patient muß v o r Operation über die Gefahr des Auftretens einer lebensbedrohlichen Infektion informiert werden und sollte einen Notfallausweis mit sich tragen, auf dem das Datum der Operation und die Grundkrankheit eingetragen sind, so daß die notwendigen Maßnahmen bei lebensbedrohlichen Infektionen daraus zu ersehen sind.

Offenbar sind die Ursachen der lebensbedrohlichen Infektionen

nach Splenektomie vielschichtig und nicht vollständig abgeklärt. Zweifellos sind sowohl Defekte im spezifischen wie im unspezifischen Immunsystem von Bedeutung. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob durch die genannten prophylaktischen Maßnahmen das Risiko einer Infektion nach Splenektomie verringert werden kann. Außerdem müssen bei jeder Indikation zur Splenektomie nicht nur chirurgische oder internistsch-haematologische, sondern auch infektions-immunologische Überlegungen mit einbezogen werden.

Tab. 1: Klinische Daten der 23 splenektomierten Kinder

Pat.	Diagnose	Alter bei OP.	Alter bei Unters.	postop. Infektion
B.R.	traum.Milzexstirp.	6 1/2	12 1/2	-
G.K.	"	5 8/12	9 6/12	verm. Infekte der oberen Luftwege
A.D.	"	2	6	-
H.C.	"	6 4/12	12 4/12	-
T.H.	"	5	1o 3/12	verm. Infekte der oberen Luftwege
D.T.	"	6 5/12	11 11/12	"
B.U.	"	1o 3/12	15	-
M.T.	"	8	12	-
P.M.	"	17 8/12	19	-
P.C.	"	18	21 1/2	-
T.M.	"	9 9/12	15 1/12	-
G.M.	Morbus Werlhof	11 1/2	15 8/12	anfangs verm. anfällig, 2 J. postop. nicht mehr
B.H.	"	1o 1/2	17 1/2	-
F.M.	"	13 2/12	18 1/2	infektanfällig
F.B.	"	5	11 4/12	Meningitis (2 J. postop.)
B.C.	"	5 8/12	9 8/12	infektanfällig
U.D.	Kugelzellanämie	12	15 3/12	"
U.S.	"	12 6/12	12 11/12	-
C.S.	Thalassaemia major	5 1/2	9 1/12	-
B.G.	"	3 8/12	3 9/12	-
W.G.	Stomatozytose	4	13	-
C.Z.	M. Hodgkin II B	14	15	verm. Infekte der oberen Luftwege
B.K.	portale Hypertens.	6 1o/12	14 1/2	-

Tab. 2: Klinische Daten der 7 Kinder mit Splenomegalie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen (nicht splenektomiert)

	Pat.	Diagnose	Alter b. Unters.	Infektionen
1	F.B.	M. Werlhof	13	verm. Infekte d. oberen Luftwege
2	F.R.	"	11	Streptokokkeninfekt 75
3	B.G.	Thalassaemie major	3 1/2	-
4	L.V.	" "	12 1/2	2 x/Jahr Bronchitis
5	W.M.	Kugelzellanaemie	2	oft erkältet
6	W.N.	"	3	-
7	F.M.	"	5 8/12	-

Tab.3: Leberenzyme, LDH, Thrombozyten, AST, Eisen und Gesamt-Eiweiß bei 23 splenektomierten Kindern

	Pat.	SGOT (U/l)	SGPT (U/l)	LDH (U/l)	Thrombo. (pro mm^3)	AST (E)	Fe (ug/dl)	Ges.-Eiweiß (g %)
1	B.R.	14	16	219	227.000	1oo	76	7,8
2	G.K.	1o	8	214	255.000	2oo	1o1	7,4
3	A.D.	12	21	292	288.000	4oo	96	7,8
4	H.C.	6	8	237	252.000	8oo	66	7,8
5	T.H.	14	1o	264	427.000	2oo	91	6,9
6	D.T.	14	14	292	258.000	2oo	117	7,4
7	B.U.	14	21	41o	535.000	2oo	41	8,6
8	M.T.	14	18	315	483.000	45o	62	7,4
9	P.B.	6	14	3o1	418.000	2oo	112	7,7
1o	P.C.	14	14	274	23o.ooo	2oo	76	7,1
11	M.M.	14	25	264	276.000	8oo	82	6,5
12	G.M.	1o	14	319	173.000	8oo	81	7,3
13	B.H.	1o	14	219	185.000	4oo	127	7,o
14	F.M.	12	1o	255	211.000	2oo	96	7,4
15	F.B.	14	16	164	232.000	2oo	1o6	7,5
16	B.C.	18	12	168	151.000	2oo	81	7,3
17	U.D.	9	4	211	227.000	1oo	152	8,5
18	U.S.	4	4	398	585.000	2oo	91	7,8
19	C.S.	26	26	9o	834.000	15o	7o	8,7
2o	B.G.	97	97	4o9	16o.ooo	1oo	1o1	6,5
21	W.G.	1o	8	2o6	72o.ooo	9oo	89	6,2
22	C.Z.	23	31	264	442.000	5o	85	7,49
23	B.K.	16	16	296	22o.ooo	4oo	76	7,1

Tab. 4: Leberenzyme, LDH, Thrombozyten, AST, Eisen und Gesamt-Eiweiß bei 7 Kindern mit Splenomegalie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen (nicht splenektomiert)

	Pat.	SGOT (U/l)	SGPT (U/l)	LDH (U/l)	Thrombo. (pro mm^3)	AST (E)	Fe (µg/dl)	Ges.-Eiweiß (g %)
1	T.B.	6	6	2o1	34.ooo	2oo	117	7,2
2	F.R.	14	16	228	172.ooo	5o	1o6	7,9
3	B.G.	21	37	246	54.ooo	1oo	69	7,7
4	L.V.	63	22	175	176.ooo	12oo	51	6,5
5	W.M.	16	1o	387	271.ooo	2oo	81	6,6
6	W.N.	14	1o	292	294.ooo	2oo	76	6,5
7	F.M.	12	14	374	4oo.ooo	2oo	1o6	6,8

Tab. 5: Blutbildwerte der 23 splenektomierten Kinder

	Pat.	Hb (g%)	Hk (%)	Leuko./mm^3	Thrombo./mm^3
1	B.R.	14,7	43	1o.4oo	227.ooo
2	G.K.	13,7	4o	7.1oo	255.ooo
3	A.D.	12,2	4o	9.1oo	288.ooo
4	H.C.	13,4	44	11.3oo	252.ooo
5	T.H.	12,7	41	6.4oo	427.ooo
6	D.T.	13,9	43	8.8oo	258.ooo
7	B.U.	14,7	4o	9.7oo	535.ooo
8	M.T.	12,7	38	9.9oo	483.ooo
9	P.M.	13,5	42	1o.8oo	418.ooo
1o	P.C.	12,7	38	7.ooo	23o.ooo
11	T.M.	13,7	4o	5.4oo	276.ooo
12	G.M.	13,5	43	9.3oo	173.ooo
13	B.H.	15,8	47	11.7oo	185.ooo
14	F.M.	15,4	47	7.4oo	217.ooo
15	F.B.	13,9	42	9.ooo	232.ooo
16	B.C.	12,6	37	5.9oo	151.ooo
17	U.D.	12,7	38	9.5oo	277.ooo
18	U.S.	13,1	4o	1o.6oo	585.ooo
19	C.S.	12,8	41	2o.ooo	834.ooo
2o	B.G.	11,9	44	8.ooo	16o.ooo
21	W.G.	11,2	41	11.4oo	72o.ooo
22	C.Z.	11,6	43	5.ooo	442.ooo
23	B.K.	13,1	4o	3.9oo	22o.ooo

Tab. 6: Blutbildwerte der Kinder mit Splenomegalie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen (nicht splenektomiert)

	Pat.	Hb (g%)	Hk (%)	Leuko./mm^3	Thrombo./mm^3
1	F.B.	12,9	4o	5.1oo	34.ooo
2	F.R.	13,4	43	5.5oo	172.ooo
3	B.G.	1o,2	41	4.5oo	54.ooo
4	L.V.	11,5	38	3.6oo	176.ooo
5	W.M.	9,6	38	5.7oo	271.ooo
6	W.N.	1o,1	4o	8.1oo	294.ooo
7	F.M.	9,6	26	6.2oo	4oo.ooo

Tab. 7: Eisen und Eisenbindungskapazität bei 23 splenektomierten Kindern

	Pat.	Fe (ug/dl)	E.B.K. total (ug/dl)	E.B.K. latent (ug/dl)
1	B.R.	76	5o1	425
2	G.K.	1o1	563	462
3	A.D.	96	6o8	512
4	H.C.	66	547	481
5	T.H.	91	593	5o2
6	D.T.	117	563	446
7	B.K.	41	699	658
8	M.T.	62	4o9	347
9	P.M.	112	319	2o7
1o	P.C.	76	547	471
11	M.M.	82	58o	498
12	G.M.	81	684	6o3
13	B.H.	127	577	45o
14	F.M.	96	532	436
15	F.B.	1o6	624	518
16	B.C.	81	517	436
17	U.D.	152	6o9	457
18	U.S.	91	539	448
19	C.S.	7o	285	215
2o	B.G.	1o1	648	547
21	W.G.	89	29o	2o1
22	C.Z.	85	41o	325
23	B.K.	76	456	38o

Tab. 8: Eisen und Eisenbindungskapazität bei 7 Kindern mit Splenomegalie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen (nicht splenektomiert)

	Pat.	Fe (ug/dl)	E.B.K. total (ug/dl)	E.B.K. latent (ug/dl)
1	T.B.	117	684	567
2	F.R.	1o6	6o8	5o2
3	B.G.	69	547	478
4	L.V.	51	24o	198
5	W.M.	81	514	433
6	W.N.	76	471	395
7	F.M.	1o6	441	335

Tab. 9: Immunglobuline IgA, IgG, IgM bei 23 splenektomierten Kindern, verglichen mit den altersentsprechenden Normalwerten (Uffelmann)

	Pat.	IgA	IgG	IgM
1	B.R.	1o1 (1o8-325)	12oo (77o-151o)	39 (7o-15o)
2	G.K.	62 (1o8-2oo)	75o (76o-133o)	5o (55-16o)
3	A.D.	8o (83-217)	113o (5o-141o)	5o (55-21o)
4	H.C.	134 (1o8-325)	132o (77o-151o)	185 (8o-15o)
5	T.H.	39 (7o-222)	137o (73o-135o)	5o (8o-15o)
6	D.T.	277 (91-255)	21oo (85o-13oo)	57 (66-155)
7	B.U.	21o (134-297)	21oo (77o-151o)	73 (67-2o8)
8	M.T.	19o (1o8-325)	1o6o (77o-156o)	118 (7o-15o)
9	P.M.	213 (134-297)	169o (77o-151o)	75 (67-2o8)
1o	P.C.	224 (134-297)	21oo (77o-151o)	143 (67-2o8)
11	T.M.	87 (134-297)	127o (77o-151o)	15 (67-2o8)
12	G.M.	6 (134-297)	21oo (77o-151o)	158 (67-2o8)
13	B.H.	66 (134-297)	21oo (77o-151o)	31 (67-2o8)
14	F.M.	23o (134-297)	21oo (77o-151o)	127 (67-2o8)
15	F.B.	155 (91-255)	21oo (85o-13oo)	31 (66-155)
16	B.C.	213 (7o-222)	21oo (73o-135o)	95 (8o-15o)
17	U.D.	168 (134-297)	123o (77o-151o)	2o (67-2o8)
18	U.S.	22o (1o8-325)	1413 (77o-151o)	121 (7o-15o)
19	C.S.	224 (1o8-2oo)	168o (76o-133o)	186 (55-16o)
2o	B.G.	35o (52-21o)	1591 (54o-144o)	1o1 (52-2oo)
21	W.G.	17o (1o8-325)	146o (77o-151o)	156 (7o-15o)
22	C.Z.	277 (134-297)	1731 (77o-151o)	261 (67-2o8)
23	B.K.	68 (134-297)	173o (77o-151o)	171 (67-2o8)

Tab. 1o: Immunglobuline IgA, IgG und IgM bei 7 Kindern mit Splenomegalie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen (nicht splenektomiert), verglichen mit den altersentsprechenden Normalwerten (Uffelmann)

	Pat.	IgA	IgG	IgM
1	F.B.	83 (1o8-325)	113o (77o-151o)	143 (7o-15o)
2	F.R.	134 (91-255)	144o (85o-13oo)	158 (66-155)
3	B.G.	273 (45-135)	15oo (5oo-136o)	1oo (46-19o)
4	L.V.	14o (1o8-325)	151o (77o-151o)	112 (7o-15o)
5	W.M.	6 (36-165)	53o (52o-1o8o)	5o (72-16o)
6	W.N.	17 (45-135)	49o (5oo-136o)	1o5 (46-19o)
7	F.M.	139 (83_217)	21oo (65o-141o)	188 (55-21o)

Tab. 11: Gesamt-Leukozyten, prozentualer Anteil der Lymphozyten im Differentialblutbild, relative und absolute T- und B-Lymphozytenzahlen im peripheren Blut von 12 haematologisch gesunden Kindern

	Pat.	Leuko./mm^3	Lympho. i. Diff.BB (%)	T-Zellen rel. (%)	T-Zellen abs./mm^3	B-Zellen rel. (%)	B-Zellen abs./mm^3
1	R.J.	7.7oo	32	69	17oo	25	616
2	G.K.	6.7oo	56	62	2326	29	1o88
3	T.N.	5.7oo	67	61	233o	25	955
4	C.A.	4.8oo	46	56	1236	29	64o
5	D.K.	11.2oo	43	57	2745	32	1541
6	H.P.	9.3oo	53	61	3oo7	24	1183
7	E.M.	7.6oo	42	48	1532	33	1o53
8	H.A.	6.ooo	31	43	8oo	28	521
9	L.M.	7.3oo	49	43	1538	25	894
o	B.C.	7.1oo	64	65	2954	27	1227
1	F.C.	5.3oo	56	56	1662	23	683
2	E.K.	6.2oo	5o	66	2o46	29	899

Tab. 11a: Mittelwert und Standardabweichung der relativen und absoluten T- und B-Lymphozytenzahlen bei 12 haematologisch gesunden Kindern

	T-Zellen rel. (%)	T-Zellen abs./mm^3	B-Zellen rel. (%)	B-Zellen abs./mm^3
$\bar{x}$	57,3	1989,7	27,4	941,7
s	± 8,6	± 697,8	± 3,2	± 298,2

Tab. 12: Gesamtleukozyten, prozentualer Anteil der Lymphozyten im Differentialblutbild, relative und absolute T- und B-Lymphozytenzahlen bei 23 splenektomierten Kindern

	Pat.	Leuko./mm^3	Lympho. i. Diff.BB (%)	T-Zellen rel. (%)	T-Zellen abs./mm^3	B-Zellen rel. (%)	B-Zellen abs./mm^3
1	B.R.	1o.4oo	76	48	3794	37	2924
2	G.K.	7.1oo	56	61	2415	25	994
3	A.D.	9.1oo	52	52	2461	27	1278
4	H.C.	11.3oo	42	51	242o	26	1234
5	T.H.	6.4oo	36	55	1287	29	668
6	D.T.	8.8oo	37	48	1563	19	619
7	B.U.	9.7oo	48	61	284o	25	1164
8	M.T.	9.9oo	56	44	2439	35	183o
9	P.M.	1o.8oo	49	59	3122	24	127o
1o	P.C.	7.ooo	43	63	1896	19	572
11	T.M.	5.4oo	29	44	689	29	454
12	G.M.	9.3oo	25	59	1372	21	488
13	B.H.	11.7oo	31	5o	1814	36	13o6
14	F.M.	7.4oo	42	42	13o5	28	87o
15	F.B.	9.6oo	47	52	2346	3o	1353
16	B.C.	5.9oo	6o	47	1664	24	849
17	U.D.	9.5oo	49	46	2141	4o	1862
18	U.S.	1o.6oo	47	44	2192	38	1893
19	C.S.	2o.ooo	47	39	3666	39	3666
2o	B.G.	8.ooo	78	38	2371	33	2o59
21	W.G.	11.4oo	5o	* -	* -	* -	* -
22	C.Z.	5.ooo	5o	51	1275	25	625
23	B.K.	3.9oo	51	48	954	34	676

Tab. 12a: Mittelwert und Standardabweichung der relativen und absoluten T- und B-Lymphozytenzahlen bei 23 splenektomierten Kindern

	T-Zellen		B-Zellen	
	rel. (%)	abs./mm^3	rel. (%)	abs./mm^3
$\bar{x}$	5o,1	2o92,1	29,o	1266,4
s	7,2	814,o	6,5	814,9

Tab. 12b: Mittelwert und Standardabweichung der relativen und absoluten T- und B-Lymphozytenzahlen bei 12 Patienten nach Splenektomie bei Trauma

	T-Zellen		B-Zellen	
	rel. (%)	abs./mm^3	rel. (%)	abs./mm^3
$\bar{x}$	53,3	2266,o	26,8	1182,5
s	7,o	871,1	5,6	7o6,6

Tab. 12c: Mittelwert und Standardabweichung der relativen und absoluten T- und B-Lymphozytenzahlen bei 5 Patienten nach Splenektomie bei Morbus Werlhof

	T-Zellen		B-Zellen	
	rel. (%)	abs./mm^3	rel. (%)	abs./mm^3
$\bar{x}$	5o,o	17oo,2	27,8	973,2
s	6,3	416,9	5,8	359,3

Tab. 12d: Mittelwert und Standardabweichung der relativen und absoluten T- und B-Lymphozytenzahlen bei 4 Patienten nach Splenektomie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen

	T-Zellen		B-Zellen	
	rel. (%)	abs./mm^3	rel. (%)	abs./mm^3
$\bar{x}$	41,8	2o99,8	37,5	237o,o
s	3,9	951,8	3,1	868,3

Tab. 13: Gesamt-Leukozyten, prozentualer Anteil der Lymphozyten im Differentialblutbild, relative und absolute T- und B-Lymphozytenzahlen bei 7 Kindern mit Splenomegalie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen (nicht splenektomiert)

	Pat.	Leuko./mm^3	Lympho. i. Diff.BB (%)	T-Zellen rel. (%)	T-Zellen abs./mm^3	B-Zellen rel. (%)	B-Zellen abs./mm^3
1	F.B.	5.1oo	34	59	1o23	27	468
2	F.R.	5.5oo	3o	65	1o73	3o	495
3	B.G.	4.5oo	48	46	121o	22	495
4	L.V.	3.6oo	54	48	933	32	622
5	W.M.	5.7oo	54	55	1693	32	985
6	W.N.	8.1oo	43	58	2o2o	3o	1o45
7	F.M.	6.2oo	45	65	1814	3o	837

Tab. 13a: Mittelwert und Standardabweichung der relativen und absoluten T- und B-Lymphozytenzahlen bei 7 Kindern mit Splenomegalie bei verschiedenen haematologischen Erkrankungen (nicht splenektomiert)

	T-Zellen rel. (%)	T-Zellen abs./mm^3	B-Zellen rel. (%)	B-Zellen abs./mm^3
$\bar{x}$	56,6	1395,1	29,o	7o6,7
s	7,5	436,8	3,5	245,9

Zusammenfassung

Bei 23 Kindern, die im Alter von 2 - 18 Jahren wegen eines Traumas oder wegen verschiedener haematologischer Erkrankungen splenektomiert worden waren, wurden postoperativ das Blutbild, Leberenzyme, Eisen und Eisenbindungskapazität, Antistreptolysin-Titer, die Immunglobuline IgA, IgG und IgM sowie T- und B-Lymphozyten im peripheren Blut bestimmt. Als Kontrolle wurden dieselben Untersuchungen bei 7 Kindern mit Splenomegalie infolge verschiedener haematologischer Erkrankungen durchgeführt.

Das Blutbild war mit Ausnahme einer länger anhaltenden Thrombozytose bei 8 Kindern von insgesamt 23 normal. Die geprüften Leberenzyme (GOT und GPT) waren bei allen Kindern normal, ebenso Eisen und Eisenbindungskapazität. Demnach liegt offenbar keine Eisenstoffwechselstörung nach Splenektomie vor. Der bei 8 Kindern von insgesamt 23 erhöhte Antistreptolysin-Titer wird als Ausdruck einer vermehrten Auseinandersetzung von splenektomierten Kindern mit Streptokokken angesehen.

Bei 8 der 23 splenektomierten Kinder fanden wir eine IgA-Verminderung, bei 9 eine IgM-Verminderung. In der Vergleichsgruppe der 7 nicht splenektomierten Kinder war bei 3 Kindern eine IgA-Verminderung, bei 1 Kind eine IgM-Verminderung festzustellen. Diese Erniedrigung der Immunglobuline IgA und IgM bei splenektomierten Kindern ist unabhängig von der Grundkrankheit, die zur Splenektomie geführt hatte. Sie trägt aber zur Funktionsstörung der Granulozyten bei, da zur Opsonisierung der Erreger IgM benötigt wird.

Bei 11 der 23 splenektomierten Kinder lag der prozentuale (relative) Anteil der T-Lymphozyten an der Gesamtpopulation der Lymphknoten niedriger als in der Kontrollgruppe, dagegen zeigten jedoch nur 2 Kinder aus dieser Gruppe eine eindeutige Verminderung der absoluten T-Lymphozytenzahlen pro mm^3. Auch diese T-Lymphozyten-Erniedrigung bei splenektomierten Kindern war unabhängig von der Grundkrankheit. Nur bei 4 der 23 splenektomierten Kinder fanden wir postoperativ eine geringgradige Verminderung der relativen B-Lymphozytenzahlen; die absoluten B-Lymphozytenzahlen waren stets normal.

Bei 9 der 23 splenektomierten Kinder traten postoperativ vermehrt Infekte auf; bei 1 Kind kam es 2 Jahre nach der Splenektomie zu einer schweren, lebensbedrohlichen Sepsis durch Haemophilus influenzae.

Die Bedeutung der Veränderungen des humoralen und zellulären Immunstatus nach Splenektomie für das vermehrte Auftreten von postoperativen Infektionen wird im Zusammenhang mit der Literatur eingehend diskutiert. Abschließend wird versucht, in 8 Leitsätzen Folgerungen aus unseren Ergebnissen und aus den Befunden der Literatur zu ziehen, die eine bessere Betreuung der splenektomierten Kinder zum Ziel haben. Danach müssen nicht nur chirurgische (wir verloren kein Kind nach Splenektomie) und internistisch-haematologische Überlegungen bei der Indikation zur Splenektomie angestellt werden, sondern auch infektions-immunologische Besonderheiten. Deshalb wird in Übereinstimmung mit dem Schrifttum eine Splenektomie v o r dem 5. Lebensjahr nur aus vitaler Indikation befürwortet.

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
AST	Antistreptolysin-Titer
COPP	Cyclophosphamid, Oncovin, Prenisolon, Procarbasin
Diff.BB	Differentialblutbild
EBK	Eisenbindungskapazität
EDTA	Ethylendiamintetraacetate (Aethylendiamintetraessigsäure)
Fab Frag.	Fab Fragment
Ges.-Eiweiß	Gesamt-Eiweiß
Hb	Haemoglobin
Hk	Haematokrit
Hypertens.	Hypertension
IgA	Immunglobulin A
ITP	idiopathische Thrombozytopenie
LDH	Lactatdehydrogenase
Leuko	Leukozyten
Milzexstirp.	Milzexstirpation
OP	Operation
OPSI	overwhelming postsplenectomy infection
Pat.	Patient
postop.	postoperativ
rel.	relativ
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Thrombo.	Thrombozyte
traum.	traumatisch
Unters.	Untersuchung
UPM	Umdrehungen pro Minute
verm.	vermehrt

Literatur-Verzeichnis

1 AIGNER,K., DOBROSCHKE,J. und SCHWEMMLE,K.:
Splenektomie bei malignen Lymphomen aus chirurgischer Sicht
Klinikarzt: 11: 888-893 (1978)

2 ANDERSEN,V., COHN,J. and FREIESLEBEN-SØRENSEN,S.:
Immunological studies in children before and after splenectomy
Act. Pediatr. Scand. 65: 4o9-415 (1976)

3 BALFANZ,J.R., MARK,E., NISBIT,J., JAZVIS,C., KRIVIT,W.:
Overwhelming sepsis following splenectomy for trauma
J. Pediatr. 88: 458-46o (1976)

4 BEGEMANN,H.:
Klinische Haematologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

5 BROOKS, DANIEL,H.:
Surgery of the spleen
Surgical clinics of North America, 55: 287-3o2 (1975)

6 CHILCOTE,R.R., BAEHNER,R.L., HAMMOND,D.:
Septicaemia and meningitis in children splenectomised for Hodgkin Disease
New Engl. J. Med., 285: 798-8o1 (1976)

7 CLARET,J., MORALES,L. and MONTANA:
Immunological studies in the postsplenectomy syndrome
Pediatr. Surg. 1o: 59-64 (1975)

8 CONSTANTINOPOULOS,A., NAJJAR,V.A., SMITH,J.W.:
Tuftsin deficiency: A new syndrome with defective phagozytosis
J. Pediatr. 8o: 564-572 (1972)

9 DIEHL,V., SCHAADT,M., KALDEN,R.J., HAGEDORN,CH., SCHMIDT,N., EINHARDT,J.:
Der Einfluß der Splenektomie auf den Immunstatus von Hodgkin-Patienten
Klin. Wschr., 56: 899-918 (1978)

1o DONALDSON,S.J., GLATSTEIN,E., ROSENBERG,S.A., KAPLAN,H.S.:
Pediatric Hodgkin's disease
Cancer 37: 2436-2444 (1976)

11 ELLIS,E.F. and SMITH,R.T.:
The role of the spleen in immunity
Pediatrics, 37: 111-119 (1966)

12 ERAKLIS,ANGELO,J. and FILLER,ROBERT,M.:
Splenectomy in childhood: A review of 1413 cases
J. Ped. surg., 7:382-388 (1972)

13 ERAKLIS,A.J., KEVY,S.V., DIAMOND,L.K., GROSS,R.E.:
Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood
New Engl. J. of Med., 276: 1225-1229 (1967)

14 GOFFSTEIN,R. and GELLIS,S.:
Splenectomy in infancy and childhood
Am. J. Dis. child., 91: 566-569 (1956)

15 GROSS,R.E.:
The surgery of infancy and childhood
Saunders, Philadelphia (1953)

16 HORAN,MARGARET and COLEBOTH,JOHN,H.:
Relation between splenectomy and subsequent infection (a clinical study)
Arch. Dis. child., 37: 398-414 (1962)

17 HUNTHEY,CAROLYN,C.:
Infection following splenectomy in infants and children
Am. J. Dis. child., 95: 477-486 (1958)

18 JONDAL,M., HOLM,G., WIGZELL,H.:
Surface markers on human T- and B-lymphocytes
J. exp. Med., 136: 2o7-212 (1972)

19 KING,H. and SHUMAKER,JR,H.:
Splenic studies. Susseptibility to infection after splenectomy performed in infancy
Ann. surg., 136: 239-242 (1952)

2o KLEIHAUER,E.:
Haematologie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1978)

21 LANGE,O.:
Die Entwicklung der zellulären Immunität im Laufe des Kindesalters unter besonderer Berücksichtigung der thymusabhängigen T-Lymphozyten; zugleich ein kritischer Beitrag zum sogenannten E-Rosettentest
Inaug. Dis. Marburg (1977)

22 LASKI,B. and MAC MILLAN,A.:
Incidance of infection in children after splenectomy
Pediatrics, 24: 523-527 (1959)

23 LIPSON,RICHARD,L., BAYRD,EDWIN and WATKINS,CHARLES,H.:
The postsplenectomy blood picture
Am. J. Clin. Pathol., 32: 526-532 (1959)

24 LOWDON,A.G.R., WALKER,J.H., WALKER,W.:
Infection following splenectomy in childhood
Lancet: 499-5o4 (1962)

25 MILLER,E.M. and HAGEDORN,A.B.:
Results of splenectomy: A followup study of 14o consecutive cases
Ann. surg., 134: 815-823 (1951)

26 MONDORF,W., LENNERT,K.A., KOLMAR,M.:
Quantitative Immunglobulinbestimmungen bei posttraumatisch Splenektomierten
Klin. Wschr., 47: 533-539 (1969)

27 MORRIS,D.H., BULLOCK,F.D.:
The importance of the spleen in resistance to infection
Ann. surg., 7o: 513-519 (1919)

28 MURPHY,JAMES,W. and MITCHEL,WILLIAM,A.:
Congenital absence of the spleen
Pediatrics, 2o: 253-255 (1957)

29 PAPAMICHAEL,M., BROWN,J.C., HOLBOROW,E.J.:
Immunglobulins on the surface of human lymphocytes
Lancet: 85o-851 (1971)

3o RILEY,L.D., TARRA,P.J., ANDRES,M., JENNESON,G., DOUGLAS,R.M.:
Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine
Lancet: 1339-1341 (1977)

31 ROBINETTE,DENIS,C. and FRAUMENI,JOSEF,F.:
Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-1945 war
Lancet: 127-129 (1977)

32 ROBINSON,TOM,W. and STUGEON PHILLIP:
Postsplenectomy infection in infants and children
Pediatrics, 25: 941-951 (196o)

33 ROLUSSELT,L.W. and ILLYNE,C.A.:
Traumatic rupture of the spleen with a consideration of early features and late sequelae in seventien cases
Clinis of North America, 21: 455-457 (1941)

34 SASLAW,S., BOURONCLE,B.A., WALL,R.L. and DOAN,C.A.:
Studies on the antibody response in splenectomised persons
New Engl. J. Med., 261: 12o-125 (1959)

35 SINGER,DON,B.:
Postsplenectomy sepsis
Perspect. Pediatr. Pathol., 1: 285-311 (1973)

36 SMITH,C.H., ERLANDSON,M., SCHULMANN,J. and STERN,G.:
Hazard of severe infections in splenectomised infants and children
Am. J. Med., 22: 39o-4o4 (1959)

37 SCHUMACHER,M.J.:
Serum immunglobulin and transfersin levels after childhood splenectomy
Arch. Dis. child., 45: 114-117 (197o)

38 STREICHER,H.J.:
Milz
Chirurgie der Gegenwart, Band 2, 4: 1-15 (1973)

38a UFFELMANN et al.:
Clin. Chem. Acta 28, 185 (197o)

39 WALKER,W.:
Splenectomy in childhood: A review in England and Wales 196o-1964
Br. J. surg., 63: 36-43 (1976)

40 WALTER,L.E. and CHAFFIN,L.:
Splenectomised infants and children
Ann. surg., 142: 798-805 (1955)

41 WASI,C., WASI,P. and THONGCHAROEN,P.:
Serum immunglobulin levels in Thalassaemie and the effect of splenectomy
Lancet: 237-241 (1971)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. J. O e h m e für die Überlassung des Themas und Förderung der Arbeit.

Herrn Dr. J. R i t t e r aus der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten Braunschweig danke ich für seine Beratung sowie der Medizinisch-technischen Assistentin Frau B r a d e n für die gewissenhafte Mithilfe bei der Durchführung der Laboruntersuchungen.

L e b e n s l a u f

Am 17. September 1938 wurde ich, Tom Wirjasasana Supradja (Thay-Gwan Kwee), als Sohn des Kaufmannes Tjan-Ie Kwee und dessen Ehefrau Gie-Gay-Nio, geb. Tan in Surabaya (Java), Indonesien geboren.

Nach den Grundschuljahren (1946 - 1951) an der holländischen Grundschule besuchte ich das holländische Gymnasium (Hogere Burger School (HBS) und machte das Abitur im Jahre 1956.

Im gleichen Jahr fing ich mit dem Studium der Medizin an der Medizinischen Hochschule der Universität Airlangga in Surabaya an, wo ich 1962 das medizinische Staatsexamen ablegte. Die Approbation erhielt ich 1964.

Von 1964 - 1967 war ich als Regierungsarzt in Indonesien tätig. 1967 übersiedelte ich nach Deutschland, wo ich als chirurgischer Assistenzarzt in der Unfallklinik der Städtischen Krankenanstalten Braunschweig (Chefarzt Dr. med. M. W e i n r e i c h) meine Arbeit aufnahm.

Ab 1969 bin ich in der Allgemein-chirurgischen Klinik derselben Krankenanstalten tätig (Chefarzt Prof. Dr. med. P. C. A l n o r), zunächst als Assistenzarzt mit besonderem Schwerpunkt Kinderchirurgie, seit 1972 als Oberarzt. Ebenfalls 1969 habe ich an der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel eine Zusatzprüfung mit Erfolg bestanden. Dadurch bin ich berechtigt, an einer deutschen Universität zu promovieren. 1973 wurde ich zum ersten Oberarzt und ständigen Vertreter des Chefarztes ernannt.

1974 erhielt ich die Anerkennung als Facharzt für Chirurgie. 1974 hospitierte ich 1/2 Jahr an der Kinderchirurgischen Universitätsklinik in Göteborg/Schweden (Chefarzt Doz. Dr. med. S. H a g b e r g), anschließend an der Kinderchirurgischen Universitätsklinik in Uppsala/Schweden (Chefarzt Doz. Dr. med. G. G r o t t e).

Seit 1975 bin ich mit der Leitung der Kinderchirurgischen Fachabteilung beauftragt. In dieser Eigenschaft arbeite ich eng zusammen mit der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten (Chefarzt Prof. Dr. med. J. O e h m e).
Im Jahre 1964 habe ich Ira Wydiawat, geb. Koo geheiratet. Aus der Ehe sind 2 Kinder, Nadine, geb. 6.1.1973 in Braunschweig und Rene, geb. 18.9.1976 in Gifhorn hervorgegangen.
Mein Einbürgerungsantrag läuft und wird mit Sicherheit dieses Jahr positiv entschieden, nachdem ich 12 Jahre als Arzt in der Bundesrepublik tätig bin.